Aus der Universitätskinderklinik Würzburg
(Direktor: Professor *Dr. Rietschel*)

Über die Beeinflussung des Blutzuckerspiegels durch kombinierte Gabe von Nikotinsäureamid und B_1

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Ernst Christian Esau

aus

Schwerin i. M.

Würzburg 1940
Buchdruckerei Georg Graßer, vormals Franz Staudenraus.

Berichterstatter:
Professor Dr. Rietschel

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät Würzburg.

Meinen lieben Eltern!

Zum Geburtstage meines Vaters gewidmet.

Über die Beeinflussung des Blutzuckerspiegels durch kombinierte Gabe von Nikotinsäureamid und B_1

Schon seit den Untersuchungen *Leos* im Jahre 1898 wurde immer wieder die günstige Wirkung der Hefe in der Behandlung des Diabetes mellitus beschrieben. In der letzten Zeit haben neben anderen Autoren wiederum *Dienst* und *Beckert* über die blutzuckersenkende Eigenschaft der Hefemedikation berichtet. Durch diese Beobachtungen veranlaßt, wurden in den letzten Jahren die einzelnen inzwischen chemisch isolierten Faktoren des B-Komplexes in ihrer Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel (KH) sowohl beim Gesunden wie beim Zuckerkranken untersucht. Hierbei kamen die zahlreichen Untersucher zu oft widersprechenden Ergebnissen. *Schröder* hat in einer längeren Arbeit die Ergebnisse, ergänzt durch eigene experimentelle Untersuchungen, zusammengefaßt.

Das Problem des Wirkungsmechanismus der Hefe bzw. der in ihr enthaltenen Komponenten war aus zwei Gründen sehr reizvoll: einmal war durch die Untersuchungen der gärungschemischen Forschung die Rolle der einzelnen B-Faktoren besonders unlängst durch die Schulen *v. Eulers* und *Warburgs* einer weitgehenden Klärung zugeführt worden. Andererseits interessierte es sehr, die Beziehungen zwischen den blutzuckerregulierenden Hormonen zu den Vitaminen der B-Gruppe zu untersuchen.

Bezüglich der Rolle der B-Vitamine bei der alkoholischen und der Milchsäuregärung liegen besondere Untersuchungen über das B_1, B_2, und Nikotinsäureamid vor (NSA). *Lohmann* erkannte, daß die Phosphorsäure des Aneurins als Co-Ferment, der Co-Carboxylase die Dehydrierung, vorallem der Brenztraubensäure katalysiert. Das NSA wirkt als solches nicht im Stoffwechsel, sondern erst nach seinem Aufbau zu den beiden Co-Dehydrasen. Die Konstitution der Co-Dehydrasen ist folgende:

Sie besteht aus der Verknüpfung zweier Reste durch 2 bzw. 3 Phosphatmoleküle. Der eine Rest setzt sich aus Adenylsäure und Ribose, der andere aus Nikotinsäureamid und Ribose zusammen. Im Co-Ferment des gelben Atemfermentes von *Warburg* findet das B_2 seine Verwendung. Es sind also bisher diese Vitamine bekannt, die sicher in den KH-Stoffwechsel eingreifen. Die Co-Fermente brauchen zu ihrer Synthese im menschlichen Körper einen Vitaminbaustein, der mit der Nahrung zur Aufnahme gelangt. Für die Co-Carboxylase ist es B_1, für die Co-Dehydrasen I (= Co = Zymase) und II NSA und für das Co-Ferment des gelben Atemfermentes B_2.

Die Untersuchungen *v. Eulers* und Mitarb. haben gezeigt, daß die Co-Fermente im Körper mit hochmolekularen Eiweißkörpern, den sog. Apo-Fermenten mehr oder weniger lockere Verbindungen eingehen und so als Holo-Fermente benannte Redoxsysteme in den KH-Stoffwechsel eingreifen. Dabei wird die Substratspezifität von den jeweiligen Apo-Fermenten bestimmt. Je nach ihrer Verbindung mit den Apo-Zymasen können die Co-Dehydrasen in die Verbrennungsprozesse der Kohlehydrate eingeschaltet werden und zahlreiche Abbaustufen hydrieren oder dehydrieren. So können die Co-Dehydrasen Glukose bis herab zu CO_2 und H_2O spalten. Eine Ausnahme bildet hierbei die Brenztraubensäurestufe, die im KH-Stoffwechsel einen wichtigen Wendepunkt darstellt. Von hier aus kann sowohl die Weiterbrennung zu Co_2 und H_2O wie der Wiederaufbau mittels der frei gewordenen Energie zu Milchsäure erfolgen. Nachdem durch Dehydrierung des Substrates beispielsweise Dihydro-Co-Zymase entstanden ist, wird diese Substrat für das gelbe Atemferment.

Das Vitamin B_2 wirkt, wie oben gesagt, nicht als solches, sondern erst nach seinem Aufbau zum Co-Ferment der verschiedenen gelben Atemfermente. Das Co-Ferment des gelben Atemfermentes ist in seiner Konstitution gleichartig wie die Co-Zymase gebaut, nur mit dem Unterschied, daß an dem Platze des NSA das Riboflavin steht. Seine wichtigste Aufgabe ist die Dehydrierung der hydrierten Co-Dehydrasen. Sie nimmt also den Co-Dehydrasen, die aus dem Substrat den Wasserstoff mobilisiert bzw. abgespalten haben, diesen ab und wird ihrerseits durch andere Re-

doxsysteme mit niederem, positiveren Potential dehydriert. Diese tragen dann den Wasserstoff dem Sauerstoff zu. Durch diese Prozesse und die Vereinigung mit dem Sauerstoff, der eine positive Ladung trägt, wird die Energie des negativen Wasserstoffatoms in Freiheit gesetzt und steht somit für die energetischen Bedürfnisse des Organismus zur Verfügung.

Auf Grund des großen Interesses, das durch diese Ergebnisse der Enzymforschung wiederum belebt wurde, sind neuerdings zahlreiche Untersuchungen veröffentlicht worden, die die Beziehung der B-Vitamine zum Gegenstand haben. Unter den zahlreichen Ergebnissen seien hier nur einige hervorgehoben. *Martin* konnte unter der Wirkung des Vitamin B_2 einen flacheren Verlauf der Glykosebelastungskurve nachweisen. *Schröder* fand dasselbe, aber nicht so ausgeprägt, nach Vitamin B_1. *Göbell* wies denselben Effekt am NSA nach. Eine wesentliche Senkung des Blutzuckers konnte mit B_1 jedoch nicht erreicht werden. Dagegen ergab sich nach B_2 sowie nach NSA beim gesunden Kinde als auch beim Erwachsenen regelmäßig eine Senkung um 20 bis 40 mg %. Auch im Tierversuch wurden Störungen des KH-Stoffwechsels bei B-Mangelkost festgestellt. *Abderhalden* fand, daß bei B-Avitaminose der KH-Stoffwechsel im Ganzen herabgesetzt ist. Nach *Collazo* haben B-Mangeltiere eine geringere Empfindlichkeit gegen Adrenalin, Hypophysin und Insulin. Die Belastungskurve nach Milchsäure und Zucker verläuft verzögert und ist höher. *Martin* konnte an pankreaslosen Hunden zeigen, daß sie insulinrefraktär wurden, wenn ihnen in der Nahrung der B-Komplex entzogen wurde. Andere Untersuchungen richten sich darauf, die Beziehungen zwischen den blutzuckerregulierenden Hormonen und den B-Vitaminen zu ergründen. So ergaben die Versuche von *Cislowitz* eine Verstärkung der Insulinwirkung durch B_1, die *Göbells* durch NSA. Auch die beim Menschen bekannten Mangelkrankheiten, vor allem Beri-Beri und Pellagra gehen mit Störungen des KH-Stoffwechsels einher. *Stepp* schildert einen Fall, bei dem durch einseitige Kohlehydratkost Beri-Beri hervorgerufen wurde. Bei Diabetes wird ein erniedrigter B_1 = und Co-Zymasespiegel im Blute gefunden.

Im Ganzen wurde immer wieder ein bemerkenswerter Einfluß der B-Vitamine im KH-Stoffwechsel angenommen. Es ist nun

Aufgabe, zu untersuchen, in welcher Weise die B-Vitamine, die ja erst nach ihrem Aufbau zu Co-Fermenten wirksam sind, sich in den Rahmen der Regulation des KH-Stoffwechsels einfügen und wie hierbei die Zusammenarbeit zunächst einmal der drei bekannten Co-Fermente ist. Aus diesem Grunde habe ich mir die Frage vorgelegt, in welcher Weise sich das Vitamin B_1 und NSA in ihrer Wirkung auf den Blutzuckerspiegel beeinflussen. Wir nahmen zunächst an, daß bei gleichzeitiger Gabe von B_1 und NSA der Blutzucker ebenfalls sinken würde wie bei NSA allein, nur in stärkerem Maße und zwar aus der Überlegung, daß das B_1 als Baustein der Co-Carboxylase die Brenztraubensäurestufe weiter dehydriert, sofern nur dieses Substrat vermehrt auftritt, wie es bei Absinken des Blutzuckers durch NSA zu erwarten war.

Die Versuchsanordnung war folgende: bei Kindern männlichen und weiblichen Geschlechts im Alter von $1^1/_2$ bis 12 Jahren wurde morgens nüchtern der Blutzucker bestimmt, nachdem die Kinder mindestens 12 Std. nichts gegessen hatten. Danach wurde die Blutzuckerkurve für drei Stunden nach subcutaner oder intramuskulärer Injektion von 200 mg NSA verfolgt. An einem andern Tage wurde in derselben Weise die Blutzuckerkurve nach gleichzeitiger Gabe von 200 mg NSA plus 10 mg B_1 untersucht. Die Ergebnisse sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich. Einige typische Beispiele wurden graphisch dargestellt.

Da beim Aufbau der Co-Dehydrasen durch Phosphorylierung irgendwoher aus Reserven des Organismus der Phosphor genommen werden muß, bestimmten wir gleichzeitig mit dem Blutzucker den Phosphatspiegel durch die kolorimetrische Methode. Für den Blutzucker wurde die Methode nach Hagedorn-Jensen angewandt.

Aus der Tabelle ergibt sich, daß bei fast allen Kindern der Blutzucker nach NSA allein (Reihe a) absank und zwar innerhalb der ersten $1^1/_2$ Stunden um das Maximum von 9 bis 28 mg %. Nach NSA plus B_1 (Reihe b) dagegen stieg gegen alle Erwartung der Blutzucker an. Er erreichte innerhalb derselben Zeit die höchsten Werte von 8 bis 27 mg % Steigerung. In beiden Reihen kehrten die Werte etwa nach 3 Stunden zu ihrem Ausgang zurück.

Die Phosphatwerte der Reihe a) zeigten so minimale Änderungen, daß man annehmen konnte, daß die ersten 5 Fälle Beweis genug sind für den negativen Einfluß des NSA. In Reihe b) dagegen war ein Absinken um 0,4 bis 1.3 mg % zu beobachten. Von den untersuchten 17 Fällen zeigte sich bei 4. und 5. keine oder eine entgegengesetzte Änderung des Blutzuckers. Aus technischen Gründen wurde einigemale NSA plus B_1 in einer Spritze gemeinsam gegeben. Diese Tatsache, ferner die Altersunterschiede sowie in einigen Fällen die bei der Blutentnahme anzutreffende Erregung der Kinder hatten nach unserem Eindruck keinen Einfluß auf die Höhe und den Ablauf der Blutzuckerkurve.

Ähnliche Versuche wie die hier geschilderten, wurden bei Erwachsenen schon von *Schröder* vorgenommen, der die Wirkung der Kombination von B_1 und B_2 auf den KH-Stoffwechsel untersuchte. Er stellte dabei fest, daß die beiden Vitamine kombiniert gegeben sich nicht wesentlich davon in ihrer Wirkung unterschieden, wenn sie einzeln gegeben waren. Er hatte den Eindruck, daß sie sich antagonistisch beeinflussen. Nach Behandlung von B-avitaminotischen Ratten resultierte sowohl nach B_1 wie nach B_2 ein Anstieg des Leberglykogens.

Bei Anwendung einer Mischung von B_1 und Laktoflavin ergab sich in Bezug auf Gewichtsanstieg und Glykogengehalt der Organe keine Abweichung von den Ergebnissen, die mit den beiden Vitaminen allein erzielt wurden.

Meine Untersuchungen, die sich auf die Wirkung der Kombination von B_1 und NSA erstrecken, zeigen, daß ähnlich wie es *Schröder* nach B_1 plus B_2 fand, B_1 und NSA sich antagonistisch verhalten. Es wurde dabei berücksichtigt, daß eine Veränderung des Blutzuckers um plus/minus 10 mg % noch gar nichts zu beweisen braucht. Doch lassen im Zusammenhang mit der blutzuckersenkenden Wirkung des NSA allein und den höheren Anstiegen bei kombinierter Gabe auch die kleineren Wertedifferenzen gewisse Schlüsse zu. So sind doch von den 17 untersuchten Fällen 15 als positiv zu werten, wenn auch bei den letzten 4 Kindern die Vergleichswerte nach NSA allein aus technischen Gründen leider nicht mehr angefertigt werden konnten.

Aus den hier vorliegenden Ergebnissen schon irgendwelche Schlüsse auf den Entstehungsmechanismus zu ziehen, ist bisher noch nicht möglich. Erst zahlreiche weitere Untersuchungen, die die Klärung der B-Fermente in ihrer Rolle im KH-Stoffwechsel und dessen Regulation zum Gegenstand haben, können vielleicht Beweise darüber erbringen, wie diese Wirkung, die hier geschildert wurde, zustande kommt.

Zusammenfassung.

In einer größeren Versuchsreihe wurde gezeigt, daß die Vitamine der B-Gruppe, B_1 und Nikotinsäureamid, isoliert und kombiniert gegeben eine verschiedene Wirkung auf den Blutzucker haben. Bei kombinierter Gabe resultiert eine Erhöhung bis zu 27 mg %. Es wird in gewisser Hinsicht ein Antagonismus der beiden Vitamine angenommen.

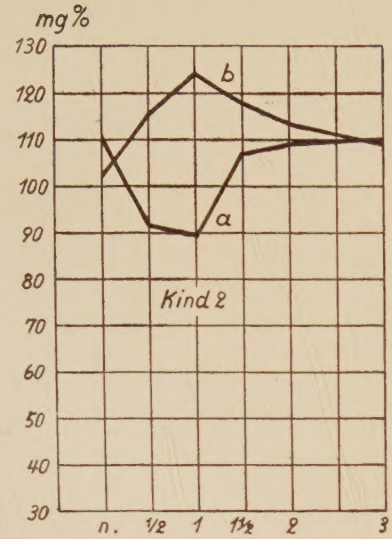
Interessehalber wurde bei jeder Blutentnahme auch ein weißes Blutbild gemacht. Wir erwähnen diese Befunde, weil sich die Ergebnisse mit denen *Göbells* decken, d. h.: es findet im allgemeinen eine absolute Vermehrung der Leukozyten statt, die, ausdifferenziert, eine Verschiebung zugunsten der Granulocyten zeigt, ja sogar in 3 Fällen eine geringfügige Linksverschiebung. Bei einem Kind mit einer Eosinophilie wahrscheinlich wegen Würmern stiegen die Eosinophilen von 18 auf 24% an. Auch bei normalen eosinophilen Werten fand in einigen Fällen eine Vermehrung um das doppelte bis 3-fache statt. Während *Göbell* ähnliche Beobachtungen nach NSA allein machte, wurde hier NSA mit B_1 kombiniert gegeben.

		1						2	3					4
1. Hellm. 4 J.	a)	96	88	100	100	82	95	—8	5,3	5,0	5,0	5,2	5,4	5,1	—0,3
Bronchiektasie	b)	104	106	124	126	118	104	+24	4,8	4,0	4,4	4,7	4,5	5,0	0,8
2. Kindsb. 14 J.	a)	110	91	89	107	109	110	—21	4,0	3,8	3,7	4,0	3,9	3,9	—0,3
Nephritis	b)	102	115	124	118	113	109	+22	4,8	3,9	3,8	3,9	3,9	4,5	—1,0
3. Schm. 12 J.	a)	105	81	77	91	84	88	—28	4,0	4,0	4,0	3,9	4,0	3,9	—0,1
Dipht.	b)	71	73	83	77	69	69	+12	4,0	3,5	3,4	3,6	3,0	3,4	—1,0
4. Saal. 6 J.	a)	83	77	83	83	83	91	±0							
Chorea	b)	84	84	81	81	77	81	±0	3,8	4,0	3,0	3,3	2,9	3,8	—0,8
5. Zö. 10 J.	a)	95	108	101	105	100	95	+13							
Chorea	b)	99	102	93	91	91	91	—8	3,7	3,8	3,2	3,8	4,0	4,0	—0,5
6. Bo. 11 J.	a)	102	95	77	91	84	88	—25	3,8	3,8	3,9	3,8	3,9	3,9	—0,1
Scharlach	b)	73	—	97	97	73	66	+24	3,8	3,6	2,8	3,5	3,6	4,0	—1,0
7. Eir. 12 J.	a)	95	88	98	81	105	—	—14	4,1	4,1	4,0	3,9	4,0	3,9	—0,2
Scharlach	b)	86	—	94	100	97	89	+14	4,3	4,0	3,6	3,3	3,9	3,6	—1,0
8. Geiß. 10 J.	a)	50	47	39	40	41	47	—11							
Chorea	b)	62	81	75	89	86	69	+27	3,7	2,3	3,0	3,3	2,9	3,8	0,8
9. Sch. 12 J.	a)	96	75	59	61	54	61	—5							
Chorea	b)	69	69	89	93	96	72	+27	3,0	3,0	2,5	2,5	2,8	2,9	—0,5
10. Wei. 10 J.	a)	76	71	71	84	68	76	—8							
Dipht.	b)	89	95	96	103	98	89	+14	4,0	3,6	3,4	3,0	3,0	3,0	—1,0
11. Höf. 9 J.	a)	83	83	79	72	83	83	—11							
Dipht.	b)	110	118	117	120	110	110	+10	4,2	3,2	2,0	3,6	4,1	3,7	—1,3
12. Lörz. 5 J.	a)	48	43	45	34	38	50	—14							
Incont. alvi	b)	69	78	80	78	71	80	+11	4,5	3,7	4,0	3,2	3,5	4,3	—1,3
13. Mich. 12 J.	a)	80	82	82	71	83	81	—0							
Tons. absc.	b)	90	117	101	118	112	108	+28	3,3	3,3	3,1	2,9	3,4	3,4	—0,4
14. Sta. 6 J. Pneumonie	b)	90	106	99	97	97	81	+16	4,5	4,3	4,0	4,0	3,7	4,0	—0,8
15. Fu.	b)	81	97	91	99	95	82	+16	4,0	3,5	3,6	3,5	3,4	3,7	—0,6
16. Itt. 4 J. Tonsill. ektomie	b)	88	97	106	99	90	90	+18	4,4	3,8	4,0	3,9	4,3	4,4	—0,5
17. Eis. 1½ Rachitis	b)	83	91	91	86	83	86	+8	2,9	2,5	2,3	2,5	2,2	2,8	—0,7
		n.	½	1	1½	2	3 Std.		n.	½	1	1½	2	3 Std.	

Reihe a) = Blutzuckerwerte nach NSA
Reihe b) = Blutzuckerwerte nach NSA + B_1 } Spalte 1

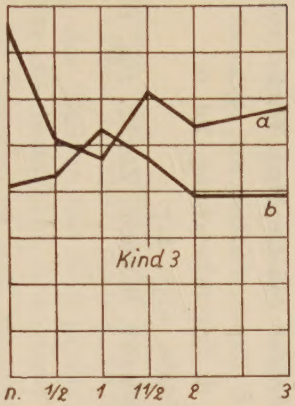
Phosphatwerte dsgl. Spalte 3

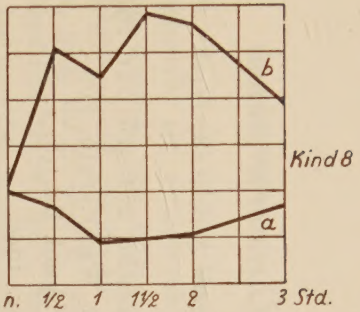
Spalte 2 und 4 geben die größte Differenz in mg % zum Ausgangswert an.

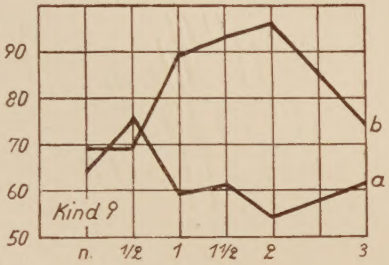


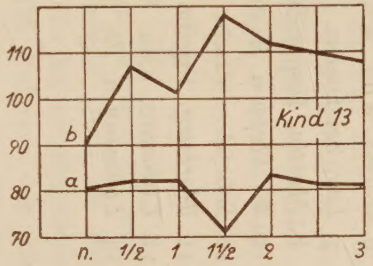
I-V: Blutzuckerkurven.

a) = Kurve nach NSA
b) = Kurve nach NSA + B_1
n. = Nüchternwert u. ½, 1, 1½, 2 u. 3 Std. nach der Injektion.









VI: Kurve des Phosphorspiegels

Literaturverzeichnis

1. *Abderhalden,* Pflügers Archiv 187, 150.
2. *Beckert,* bei Dienst.
3. *Collazo,* Biochem. Ztschr. 277, 326; 221, 295.
4. *Dienst,* Dtsch. Med. Wschr. 1939, 710.
5. *v. Euler,* Erg. d. Physiol. Bd. 38, 1.
6. *Göbell,* Klin. Wschr. 1940.
7. *Leo,* bei Dienst.
8. *Martin,* Hoppe-Seilers, Zeitschr. 248, 242.
9. *W. Stepp* u. *H. Schröder,* Münch. Med. Wschr. 1936, 763.
10. *Schröder,* Ztschr. f. Exper. Mediz. 101, 373.
11. *Warburg,* Ergebn. d. Enzymforschung, Bd. 6.
12. *Tislowitz,* Klin. Wschr. 1937, 227.
13. *Lohmann* u. *Ph. Schuster,* Biochem. Ztschr. 294, 188.

Lebenslauf

Ich wurde am 28. 12. 1913 in Oschersleben als Sohn des Chirurgen und Chefarztes am Kreiskrankenhaus Dr. med. Paul Esau und seiner Frau Gertrud, geb. Röver, geboren. Nach meinem Abitur am Ref. Realgymnasium begann ich 18-jährig das Medizinstudium in Gießen, ging im 7. und 8. Semester nach Kiel und Freiburg und beschloß mit den letzten 3 Semestern in Rostock das Studium, nachdem ich dort das Staatsexamen abgelegt hatte. Nach einem MP-Jahr erlangte ich am 15. Januar 1939 die Bestallung als Arzt. Ich bin jetzt während des englischen Krieges als Marineassistenzarzt d. R. eingezogen und beabsichtige, während dieser Zeit in Würzburg zu promovieren.

Am Schlusse dieser Arbeit sage ich Herrn Oberarzt Dr. med. habil. Otto Göbell nochmals meinen aufrichtigen Dank für die Überlassung des Themas und sein großes hierfür aufgebrachtes Interesse. Für die freundliche Übernahme des Referates bin ich Herrn Prof. Dr. Rietschel zu ganz besonderem Dank verpflichtet.